

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 837 548**

21 Número de solicitud: 201931176

51 Int. Cl.:

A61B 3/10 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

31.12.2019

43 Fecha de publicación de la solicitud:

30.06.2021

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE (UMH) (90.5%)
Av. de la Universidad s/n
03202 ELCHE (Alicante) ES y
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (9.5%)

72 Inventor/es:

BELMONTE MARTÍNEZ, Carlos;
GALLAR MARTÍNEZ, Juana;
ACOSTA BOJ, María Carmen y
MERINO SUÁREZ, María

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

54 Título: **Procedimiento y dispositivo para producir una secreción lagrimal refleja y un kit para la medición de la magnitud de flujo lagrimal generado**

57 Resumen:

Procedimiento para la generación de una secreción lagrimal refleja, que comprende la estimulación química de la córnea del ojo de un sujeto mediante la operación de aplicar sobre dicha córnea un soplo controlado de un gas con elevado contenido en CO₂, de al menos el 80% de CO₂. Dispositivo (1, 1') compacto para la generación de una secreción lagrimal refleja, que comprende una fuente de gas (7) en la forma de un cartucho de tipo desechable que contiene un gas presurizado con una composición de al menos el 80% de CO₂; y un circuito neumático que conecta una boca de salida de la citada fuente gas (7) con una boquilla de salida (3) de gas del dispositivo (1, 1'), comprendiendo el circuito medios de regulación de la presión (8) y caudal (17) adecuados para eyectar soplos del gas por la boquilla de salida (3) a una presión y caudales predeterminados.

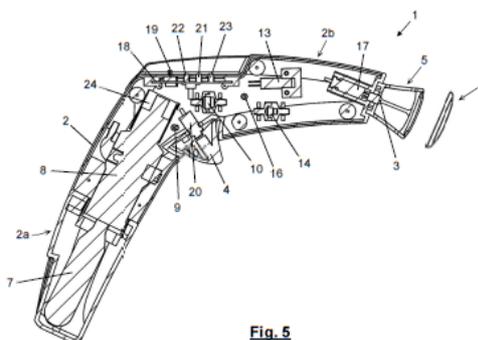


Fig. 5

ES 2 837 548 A1

DESCRIPCIÓN

Procedimiento y dispositivo para producir una secreción lagrimal refleja y un kit para la medición de la magnitud de flujo lagrimal generado

5

Sector técnico de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento y un dispositivo para producir una secreción lagrimal refleja máxima, mediante la aplicación de un estímulo químico sobre la superficie corneal de un paciente. La medida del volumen de lágrimas segregado en respuesta al estímulo puede ser usada para el diagnóstico de enfermedades oftalmológicas, en especial para la enfermedad de ojo seco.

La invención también se refiere a un kit para realizar una medición de la magnitud de flujo lagrimal generado mediante dicho dispositivo, que comprende además del dispositivo un set de tiras de medición mejoradas para la realización del test de Schirmer.

Antecedentes de la invención

La enfermedad de ojo seco, denominada también con las siglas EOS (en inglés, Dry Eye Disease o DED), es en la actualidad una de las patologías que concentra mayor esfuerzo investigador en el campo de la patología ocular. De manera general, ha quedado bien establecido que las causas fundamentales de la EOS son o bien la reducción en la producción de lagrime, o el exceso de evaporación de la película lagrimal como consecuencia de alteraciones en su composición, y que existe un complejo mecanismo regulador encargado de mantener la homeostasis de la superficie ocular, cuya alteración juega un papel decisivo en la patología de la enfermedad. Sin embargo, se ignoran todavía muchas de las características funcionales del sistema de regulación de la humedad de la superficie ocular y sus trastornos en circunstancias patológicas.

La superficie ocular mantiene un grado adecuado de humedad gracias a la película lagrimal que la recubre, formada por una capa mucoacuosa en contacto con el epitelio y una capa lipídica externa. Las lágrimas son segregadas de modo continuo por glándulas especializadas, distribuyéndose de modo homogéneo por toda la superficie ocular gracias al cierre regular de los párpados. Por otro lado, la evaporación, dependiente fundamentalmente de factores ambientales, tiende a reducir de modo continuo el componente acuoso de la película lagrimal. A pesar de los variables factores intrínsecos (cambios en la composición y volumen de la

lágrima) o ambientales (humedad, viento, temperatura) que tienden a modificar la película lagrimal, ésta mantiene, en condiciones normales, una composición y volumen constantes gracias a complejos mecanismos de regulación nerviosa, que ajustan el flujo de lágrimas y el ritmo de parpadeo a las cambiantes condiciones ambientales a las que están continuamente expuestos los ojos de los mamíferos terrestres.

La córnea posee numerosas terminaciones nerviosas sensitivas que responden a estímulos químicos, mecánicos y térmicos que actúan sobre la superficie ocular. La estimulación de estas terminales, pertenecientes a nociceptores polimodales, mecanociceptores y termorreceptores de frío, activa un arco reflejo que tiene la finalidad de reestablecer el equilibrio homeostático de la superficie ocular y también proteger a ésta de la sequedad, agresiones externas o cuerpos extraños, mediante un aumento reflejo de la secreción lagrimal, que es máxima cuando el estímulo activa a todas las fibras nerviosas nociceptoras polimodales, así como la frecuencia de parpadeo. Estos hallazgos se han confirmado mediante registros electrofisiológicos directos *in vivo* e *in vitro* de la actividad de las terminaciones nerviosas sensoriales de la superficie del ojo. En los seres humanos no es posible registrar directamente la actividad nerviosa que, actuando reflejamente sobre las glándulas lagrimales, modula el volumen de secreción lagrimal. Para conocer la máxima respuesta secretora de las glándulas que la producen, ésta ha de medirse empleando técnicas indirectas. Determinar el máximo volumen de lágrima que puede ser segregado por los pacientes que padecen EOS es crítico para evaluar la capacidad real de sus glándulas lagrimales de contrarrestar la desecación de la superficie ocular. Una de las técnicas más utilizadas para diagnosticar la enfermedad de ojo seco es el test de Schirmer, que mide la secreción lagrimal basal. Desde un punto de vista clínico, la secreción lagrimal basal se define como el volumen de lágrima producido durante una unidad de tiempo, generalmente uno o varios minutos.

El test de Schirmer consiste en la aplicación de una tira de papel absorbente milimetrado de 35mm de longitud, que se inserta en el tercio externo palpebral inferior de cada ojo durante un tiempo determinado, manteniendo los ojos cerrados. La película lagrimal que cubre la conjuntiva bulbar en contacto con la lengüeta de la tira de papel empapa ésta, avanzando gradualmente a lo largo de su longitud. Una vez ha transcurrido el tiempo del test, se retira la tira de papel y se cuantifican los milímetros de longitud de la tira humedecidos por la lágrima, expresándose de esta forma el flujo de secreción lagrimal basal. Una medición normal en un paciente sano corresponde a una longitud humedecida por encima de 10 mm en la escala del

papel, en 5 minutos. El personal médico clasifica a los pacientes de EOS en distintas categorías y nivel de gravedad según el grado de afectación de su secreción lagrimal basal.

5 Con el fin de minimizar molestias en el paciente debido a la sensación de irritación que puede producir el contacto de la tira de papel con la superficie ocular, en el test de Schirmer con anestesia se aplican gotas oftalmológicas de anestésico en ambos ojos y se esperan unos 5 minutos antes de realizar el test.

10 El test de Schirmer con anestesia tópica mide por tanto el flujo lagrimal basal eliminando cualquier componente reflejo neural originado en la superficie del ojo. No obstante, para medir más naturalmente la secreción lagrimal basal se utiliza el test de Schirmer sin anestesia que mide la tasa de secreción lagrimal basal con su componente tónico reflejo activo. Sin embargo, al no cuantificar este componente, el test de Schirmer sin anestesia no mide con exactitud la contribución de la excitación nerviosa de los nervios de la superficie del ojo a la secreción
15 lagrimal ni el valor máximo que tal estimulación puede evocar.

En consecuencia, no existe en la actualidad un método que permita evaluar de manera eficaz la capacidad secretora máxima de las glándulas lacrimales en ojos sanos y en ojos enfermos, en respuesta a una estimulación neural controlada, que permita definir si la insuficiencia
20 lagrimal basal en la superficie del ojo, es debida a una capacidad de secreción reducida por parte de las glándulas lacrimales o a otros procesos (evaporación aumentada por trastornos en la composición de la lágrima, de la película lipídica, procesos patológicos de la superficie ocular). De igual modo, en los pacientes sometidos a cirugía del segmento anterior del ojo (cirugía fotorrefractiva, cataratas, glaucoma, etc) se lesionan inevitablemente, en grado
25 variable, los nervios de la superficie ocular, lo que reduce la capacidad de estos nervios para estimular la secreción lagrimal basal, dando lugar a EOS y a trastornos en la superficie del ojo. El conocimiento previo a la cirugía, de la capacidad secretora máxima de las glándulas lacrimales de estos pacientes, es importante para prevenir el riesgo potencial de esta cirugía de generar síntomas de sequedad ocular. Algo similar ocurre con los portadores de lentes de
30 contacto, en los que conocer si poseen una capacidad de secreción lagrimal suficiente resulta necesaria para evitar la aparición de lesiones corneales (ver TFOS DEWS II® Report, <http://www.tfosdewsreport.org/>).

35 Por tanto, conocer la capacidad secretora máxima de las glándulas lagrimales y el grado de reducción del flujo lagrimal causado por un funcionamiento inadecuado de la glándula lagrimal

es importante para el diagnóstico y la prevención de las enfermedades de la superficie ocular. El modo más directo de conocer esta capacidad secretora máxima es a través de la estimulación supra-máxima de la actividad de los nervios sensoriales de la superficie ocular, que activan de modo reflejo la secreción de estas glándulas.

5

El método cualitativo más tradicional utilizado para la determinación del flujo de secreción lagrimal refleja es la estimulación nasal mediante un bastoncillo de algodón. El artilugio (8 cm de longitud y 3.5 mm de espesor en su parte superior) se inserta en la cavidad nasal disponiéndolo ligeramente hacia arriba y paralelo a la pared lateral. Seguidamente se coloca la tira del test de Schirmer en el tercio externo palpebral inferior durante 5 minutos mientras se mantiene el bastoncillo en la cavidad nasal. Un valor inferior a 10 mm indica una tasa de secreción refleja pobre. También existe un dispositivo de estimulación nasal que persigue activar reflejamente la tasa de secreción lagrimal basal, configurado por una o dos varillas provistas en su extremo de un electrodo para producir la descarga de un impulso eléctrico dentro de la cavidad nasal para provocar el lagrimeo. No obstante, en la práctica este dispositivo tiene una serie de efectos adversos tales como daño en la cavidad nasal secundario al estímulo eléctrico, sangrado nasal, molestias peri orbitarias, entre otros. Así pues, ambos sistemas de estimulación nasal producen una estimulación indirecta y de intensidad no controlada y con posibles efectos irritativos, de nervios sensoriales no oculares, para evocar la estimulación lagrimal.

10
15
20

Los pneumo-estesiómetros oculares utilizados para evaluar la sensibilidad de la córnea no establecen contacto directo con la superficie ocular, sino que utilizan un flujo de aire para estimular a distancia los nervios de ésta (Acosta MC, Tan ME, Belmonte C, Gallar J. Sensations evoked by selective mechanical, chemical, and thermal stimulation of the conjunctiva and cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42, 2063-7; Murphy PJ, Patel S, Marshall J. A new non-contact corneal aesthesiometer (NCCA) Ophthalmic Physiol Opt. 1996 16:101-7). A modo de ejemplo, el documento de patente WO 9412104 describe un procedimiento que comprende aplicar en la córnea o conjuntiva del ojo, cuya sensibilidad se desea determinar, una corriente de gas que contiene una mezcla de CO₂ y aire en concentraciones variables para efectuar una estesiometría cuantitativa, basada en la determinación del umbral mecánico y de intensidad del dolor evocado por el estímulo, mediante respuestas verbales o el empleo de una escala lógica. Esta patente también describe un equipo para la puesta en práctica del procedimiento, que procura un flujo continuo de la mezcla de aire y CO₂, que mediante una válvula de tres vías deriva el flujo hacia una

25
30
35

cánula expulsora enfocada al ojo del paciente. El flujo apropiado se consigue mediante un regulador de flujo, dispuesto aguas arriba de la válvula de tres vías que, a partir de datos experimentales o mediante la incorporación al equipo de un transductor de presión, estima la presión ejercida por la mezcla de gas (Belmonte C, Acosta MC, Schmelz M, Gallar J. Measurement of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation with a CO2 esthesiometer. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999 40:513-9).

Cabe destacar que los estesiómetros como el descrito están ideados para medir la sensibilidad umbral de la superficie del ojo, mediante una compresión controlada sobre la misma ejercida mediante la proyección de pulsos de una mezcla de gases, por lo que su finalidad es determinar el grado de sensibilidad de la córnea del paciente (Acosta MC, Tan ME, Belmonte C, Gallar J. Sensations evoked by selective mechanical, chemical, and thermal stimulation of the conjunctiva and cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42, 2063-7). Sin embargo, esta tecnología no está dirigida ni es apta para producir el estímulo químico controlado de los nociceptores polimodales de la córnea con el propósito de generar un flujo máximo de secreción lagrimal refleja, cuya medición permita el diagnóstico y la predicción de consecuencias indeseadas en patologías como la EOS, la EAS (enfermedad autoinmune sistémica) o la predicción de consecuencias indeseadas post-quirúrgicas o por uso de lentes de contacto.

Por tanto, sería deseable disponer de una solución especialmente adecuada para generar un incremento máximo del flujo de secreción lagrimal refleja, obtenido a través de una estimulación química selectiva y controlada de los nociceptores polimodales corneales, de modo que el valor del volumen de secreción lagrimal obtenida (medida mediante la técnica del test de Schirmer) permita cuantificar objetivamente y de modo óptimo, la capacidad secretora de las glándulas lacrimales de ojos sanos y enfermos; y por ende, que permita garantizar un correcto diagnóstico de enfermedades oftalmológicas y diferenciar de manera más fiable a los sujetos sanos de los pacientes que presentan grados diferentes de capacidad secretora lagrimal, como son los pacientes con ojo seco subclínico frente a los que padecen el Síndrome de Sjögren.

Sería también de interés que el dispositivo para producir una máxima secreción lagrimal refleja a través de la estimulación química de los nociceptores polimodales corneales, fuera mínimamente invasivo para el paciente, evitando sensaciones de irritación e incomodidad.

Explicación de la invención

Con objeto de aportar una solución a los problemas planteados, se da a conocer un procedimiento para la generación de una secreción lagrimal refleja, caracterizado porque comprende la estimulación química de la córnea del ojo de un sujeto mediante la operación
5 de aplicar sobre dicha córnea un soplo controlado de un gas con elevado contenido en CO₂, de al menos el 80% de CO₂, con el propósito de crear en la película lagrimal que cubre la córnea una disminución del pH debida a la formación inmediata de ácido carbónico por la interacción del CO₂ con el H₂O de la lágrima, lo que lleva a la liberación de protones de H⁺
10 que estimulan las terminaciones nerviosas de los nociceptores polimodales de la superficie corneal, dando lugar esta estimulación química a una secreción lagrimal refleja máxima, cuya magnitud del flujo de lágrimas generado es susceptible de ser medido mediante técnicas convencionales para el diagnóstico de enfermedades oftalmológicas, en especial para la enfermedad de ojo seco.

15 Por tanto, se consigue una estimulación máxima de la práctica totalidad de las terminaciones nerviosas de los nociceptores polimodales de la superficie corneal mediante la aplicación controlada de los soplos gas con elevado contenido en CO₂, de al menos el 80% de CO₂, lo que proporciona un incremento significativo del flujo de secreción lagrimal refleja, en comparación con la secreción lagrimal basal medida con el test de Schirmer tal y como se
20 utiliza en el estado de la técnica. Asimismo, el soplo de CO₂, al contactar con la superficie corneal puede estimular las terminaciones mecanorreceptoras y reduce transitoriamente la temperatura de la córnea, lo que estimula también las terminaciones termorreceptoras de frío de la córnea, consiguiéndose en conjunto una estimulación general de los nervios sensoriales de ésta.

25 En consecuencia, la determinación del flujo de secreción lagrimal refleja generada mediante el procedimiento de la invención, permite diferenciar claramente al paciente sano del afectado por la enfermedad de ojo seco, incluso en casos dudosos, con un nivel subclínico de esta enfermedad, permitiendo un mejor diagnóstico y un tratamiento más eficaz, así como la
30 identificación de pacientes de riesgo en los que la aplicación de procedimientos potencialmente agresivos sobre la superficie ocular (cirugía fotorrefractiva, prescripción de lentes de contacto) puede dar lugar a la aparición de síntomas de sequedad ocular.

Asimismo, la aplicación de los soplos de CO₂, al quedar limitada a la córnea y ser de muy
35 corta duración, solo llega a evocar, en algunos casos, una breve sensación fugaz de molestia

ligera muy bien tolerada por el paciente.

Preferentemente, la presión de salida del soplo de gas de CO₂ aplicado en dirección a la superficie corneal es aproximadamente la presión atmosférica.

5

Preferiblemente, el contenido del gas empleado comprende un porcentaje de aproximadamente el 99% de CO₂.

De manera preferida, el soplo de gas de CO₂ es aplicado en dirección a la superficie corneal con un caudal igual o superior a 50 ml/minuto, preferentemente 155 ml/minuto.

10

También de manera preferida, el soplo de gas de CO₂ es aplicado en dirección a la superficie corneal durante un tiempo preestablecido comprendido entre 2 y 6 segundos, preferentemente 3 segundos.

15

Ventajosamente, el soplo de gas de CO₂ es aplicado sobre la superficie corneal manteniendo una distancia de separación igual o superior a 1mm, preferentemente 20mm.

De acuerdo con otro aspecto, la invención también se refiere a un dispositivo compacto para la generación de una secreción lagrimal refleja, caracterizado porque comprende una fuente de gas en la forma de un cartucho de tipo desechable que contiene un gas presurizado con una composición de al menos el 80% de CO₂; y un circuito neumático que conecta una boca de salida de la citada fuente gas con una boquilla de salida de gas del dispositivo, comprendiendo el circuito medios de regulación de la presión y caudal adecuados para eyectar soplos del gas por la boquilla de salida a una presión y caudales predeterminados, de entre 0,5 a 1,5 bar y de al menos 50 ml/minuto, respectivamente, estando la fuente de gas y el circuito neumático ensamblados en una carcasa asible con una mano o acoplable a la barra de sujeción de instrumentos de una mesa de exploración oftalmológica común, y comprendiendo además el dispositivo un disparador del soplo de gas accionable por un usuario y un soporte distanciador con un extremo proximal acoplado a la carcasa en torno a la boquilla de salida y un extremo distal provisto de un borde periférico configurado ergonómicamente para ser apoyado sobre la cuenca de un ojo diana de un sujeto durante el disparo del dispositivo para procurar una distancia de separación óptima entre la boquilla de salida de gas y la superficie corneal del sujeto.

35

Según otra característica del dispositivo, los medios de regulación de presión están conectados de manera estanca a la boca de salida de la fuente de gas y configurados para regular la presión del flujo de CO₂ a la salida de la fuente de gas a un valor de consigna preestablecido, preferentemente igual o mayor a 1,2 bar, calculado para procurar una presión predeterminada a la salida de la boquilla de aproximadamente la presión atmosférica.

Conforme a otra característica del dispositivo, el circuito neumático además comprende unos medios de electroválvula dispuestos aguas abajo de los medios de regulación de presión, configurados para controlar el paso del flujo de CO₂ hacia la boquilla de salida, estando los medios de regulación del caudal dispuestos aguas abajo de los medios de electroválvula y conectados a dicha boquilla de salida.

Según otra característica del dispositivo, el circuito neumático además comprende unos medios sensores de presión configurados para medir la presión en uno o varios puntos intermedios a lo largo del circuito de paso del flujo de CO₂.

Preferentemente, los medios sensores de presión del flujo de CO₂ comprenden un primer sensor de presión previsto para medir la presión intermedia existente en la salida de los medios de regulación de presión; y un segundo sensor de presión previsto para medir la presión intermedia existente en la entrada a los medios de regulación del caudal.

Conforme a otra característica del dispositivo, el circuito neumático además comprende unos medios de válvula de seguridad configurados para procurar la evacuación del flujo de CO₂ cuando la presión detectada por los medios de sensores de presión es superior al valor de presión de consigna en los respectivos puntos intermedios de medida.

De acuerdo con otra característica del dispositivo, el circuito neumático además comprende unos medios de filtrado de partículas sólidas dispuestos en uno o varios puntos intermedios a lo largo del circuito de paso del flujo de CO₂.

Conforme a otra característica, el dispositivo comprende unos medios de alimentación eléctrica. Preferentemente, dichos medios de alimentación eléctrica están configurados por una batería eléctrica recargable mediante un cargador externo conectado a la red de suministro eléctrico.

Ventajosamente, el dispositivo además comprende unos medios indicadores luminosos y/o acústicos vinculados a diferentes situaciones de estado y alarma del dispositivo, tales como el estado de encendido o apagado, activación de la fase de disparo, alarma del estado de presión, nivel de carga de los medios de alimentación eléctrica, entre otros.

5

Según otra característica, el dispositivo comprende unos medios de control gobernados por un microprocesador mediante un software adecuado, configurado para procesar las señales detectadas por los sensores de presión, durante una fase de disparo activada, y la señal del estado de carga de los medios de alimentación eléctrica, con el propósito de enviar una señal de actuación a los medios de electroválvula para proyectar a través de la boquilla un soplo controlado de CO₂, esto es con unas condiciones preestablecidas de presión de salida y caudal durante un tiempo predeterminado aplicado en dirección a la córnea de un sujeto.

10

Ventajosamente, el soporte distanciador es asimétrico y giratorio en torno a la boquilla de salida para poder ser usado indistintamente en un ojo u otro del sujeto.

15

Adicionalmente, el borde periférico del soporte distanciador previsto para entrar en contacto con la cuenca del ojo está recubierto por un elemento protector fabricado de un material biocompatible, tal como silicona, con propiedades antibacterianas e hipoalérgicas para una mayor higiene y confort.

20

Preferiblemente, dicho elemento protector está provisto de unos medios de sujeción removibles, tal como un adhesivo, en la cara de contacto con el soporte distanciador para facilitar su colocación y retirada, siendo dicho elemento protector desechable y de un solo uso para cada sujeto.

25

De acuerdo con una primera realización preferida, el dispositivo está conformado en dimensiones tales que lo hacen portátil y asible con una mano, en forma de pistola o similar, en el que la carcasa está provista de una porción a modo de empuñadura y de un cuerpo principal en cuyo extremo frontal se encuentra la boquilla de salida de los soplos de CO₂, y estando el disparador integrado en una zona de la carcasa.

30

De este modo, se obtiene un dispositivo portátil de mano, autónomo, ergonómico, de poco peso, fácil de usar por el personal sanitario, y de sencillo mantenimiento.

35

Preferentemente, el disparador está conformado por un gatillo posicionado a una distancia ergonómica desde la empuñadura susceptible de ser accionado por al menos un dedo de la misma mano que sujeta la empuñadura.

- 5 Adicionalmente, la carcasa comprende una porción desmontable situada en la zona de la empuñadura, provista de una cavidad interior para la colocación de un cartucho de CO₂.

De acuerdo con una segunda realización preferida, el dispositivo está conformado para ser acoplado a la barra de sujeción de instrumentos de una mesa de exploración oftalmológica común, tal como una lámpara de hendidura dotada de un elemento de apoyo frontal y una mentonera. De este modo, este dispositivo fijo permite aplicar el soplo de CO₂ sobre el ojo de un sujeto cuando su cabeza se mantiene en una posición fija gracias al apoyo frontal y la mentonera de que disponen tales mesas.

- 15 Asimismo, el disparador de este dispositivo fijo comprende unos medios de accionamiento a distancia separados de la carcasa, tal como un mando a distancia con infrarrojos o un pedal de accionamiento, con el fin de evitar cualquier movimiento no deseado sobre la carcasa cuando el usuario pulse el disparador para generar el soplo de CO₂.

- 20 Por otra parte, cabe destacar que las tiras de papel de filtro convencional empleadas en el test de Schirmer tienen una longitud de 30 mm indicada en una escala graduada impresa en su superficie. No obstante, los inventores de la presente solicitud de patente han comprobado que, en algunos casos, dichas tiras de papel convencional resultan demasiado cortas cuando se evoca la secreción refleja con CO₂ mediante el uso del dispositivo de la invención, ya que
25 la zona humedecida por la lágrima alcanza el extremo distal de la tira.

Por ello, la invención también prevé disponer de un set de tiras de medición mejoradas para la realización del test de Schirmer, previstas para el diagnóstico de enfermedades oftalmológicas, en especial para la enfermedad de ojo seco, siendo dicha tira de medición especialmente apta para ser utilizada para medir la magnitud de secreción lagrimal refleja
30 máxima generada mediante el dispositivo de la invención. Dicha tira de medición se caracteriza por estar configurada por una tira de papel de filtro milimetrada con una longitud mayor a 30 mm, cuyo extremo proximal previsto para introducir en el espacio entre la conjuntiva bulbar y el párpado presenta una forma a modo de lengüeta con bordes
35 redondeados para eliminar los ángulos punzantes y por ende evitar la irritación. Asimismo, la

tira de papel de filtro está esterilizada y el extremo de la lengüeta contiene una solución desecada de un anestésico ocular.

5 Este set podrá ser comercializado conjuntamente con el dispositivo, a modo de kit, o bien ofrecerse por separado por tratarse de un consumible especialmente apto para su uso combinado con el dispositivo de la invención.

10 De acuerdo con una realización preferida, la tira de papel de filtro presenta una anchura de aproximadamente entre 5 y 10 mm y una longitud total de aproximadamente 50 mm. De este modo, se obtiene una tira de papel de mayor longitud y menor anchura que las tiras existentes en el mercado para la medida de la secreción lagrimal basal, lo que evita su saturación cuando se produce una lagrimación muy abundante.

Breve descripción de los dibujos

15 En los dibujos adjuntos se ilustra, a título de ejemplo no limitativo, dos modos de realización preferidos del dispositivo para producir una secreción lagrimal refleja, objeto de la invención. En dichos dibujos:

- la Fig. 1 es una vista en perspectiva de un dispositivo portátil de mano, según una primera realización preferida de la invención;
- 20 - la Fig. 2 es una vista en alzado lateral del dispositivo de la Fig. 1;
- la Fig. 3 es una vista en alzado frontal del dispositivo de la Fig. 1;
- la Fig. 4 es una vista en planta superior del dispositivo de la Fig. 1;
- la Fig. 5 es una vista en sección longitudinal del dispositivo de la Fig. 1, mostrando los componentes internos;
- 25 - la Fig. 6 es una vista ampliada de la Fig. 5, mostrando la conexión de los tubos del circuito del flujo de CO₂;
- la Fig. 7 es un diagrama de bloques de los componentes principales del dispositivo según la primera realización de la invención;
- las Figs. 8 y 9 son dos vistas en perspectiva de un dispositivo de configuración esencialmente horizontal, según una segunda realización preferida de la invención, acoplable a la barra de sujeción de instrumentos en una mesa de exploración oftalmológica convencional;
- 30 - la Fig. 10 es una vista esquemática de una tira para test de Schirmer especialmente apta para medir la magnitud de flujo lagrimal segregado mediante el dispositivo de la presente invención;
- 35

- la Fig. 11 es una gráfica que muestra los valores de secreción lagrimal antes y después de la estimulación con CO₂ en el grupo de sujetos sanos estudiados;
- la Fig. 12 es una gráfica que muestra el cambio en valor absoluto de la secreción lagrimal medida antes y después de la estimulación con CO₂ en el grupo de sujetos sanos estudiados;
- la Fig. 13 es una gráfica que muestra la diferencia entre los valores medios de secreción lagrimal antes y después de la estimulación con CO₂ en cada subgrupo de los pacientes de EOS estudiados; y
- la Fig. 14 es una gráfica que muestra los valores de secreción lagrimal antes y después de la estimulación con CO₂ en cada subgrupo de los pacientes de EOS estudiados.

Descripción detallada de los dibujos

Una primera realización preferida del dispositivo de la invención para la generación de una secreción lagrimal refleja mediante una estimulación química de la superficie corneal, se muestra en las figuras 1 a 6 que ilustran un dispositivo 1 portátil de mano configurado a modo de pistola.

El dispositivo 1 comprende una fuente de gas 7 en la forma de un cartucho de tipo desechable que contiene un gas presurizado con una composición de al menos el 80% de CO₂; y un circuito neumático que conecta una boca de salida de la citada fuente gas 7 con una boquilla de salida 3 de gas del dispositivo 1. El circuito comprende medios de regulación de la presión 8 y caudal 17 adecuados para eyectar soplos del gas por la boquilla de salida 3 a una presión y caudales predeterminados. La fuente de gas 7 y el circuito neumático están ensamblados en una carcasa 2. El dispositivo 1 además comprende un disparador 4 del soplo de CO₂ accionable por un usuario.

En esta primera realización, el dispositivo 1 está conformado en dimensiones tales que lo hacen portátil y asible con una mano, en forma de pistola, en el que la carcasa 2 está provista de una porción a modo de empuñadura 2a y de un cuerpo principal 2b en cuyo extremo frontal se encuentra la boquilla de salida 3 de los soplos de CO₂. Además, el disparador está conformado en este ejemplo por un gatillo 4, que se encuentra posicionado a una distancia ergonómica desde la empuñadura 2a con el propósito de ser accionado fácilmente por al menos un dedo de la misma mano que sujeta la empuñadura 2a.

Los medios de regulación de presión 8 están conectados de manera estanca a la boca de

salida de la fuente de gas 7 y configurados para regular la presión del flujo de CO₂ a la salida de la fuente de gas 7 a un valor de consigna preestablecido, preferentemente igual o mayor a 1,2 bar, calculado para procurar una presión predeterminada a la salida de la boquilla 3 de aproximadamente la presión atmosférica.

5

La cantidad de CO₂ difundida en el aire está determinada por el caudal de CO₂ y el tiempo de apertura de la salida del gas en cada prueba. El caudal de CO₂ está regulado a un valor fijo y no es modificable por el usuario. El tiempo de apertura de la salida de CO₂ está prefijado en la programación del dispositivo y no es modificable por el usuario. Dependiendo de la selección de componentes y de la regulación del dispositivo, el caudal de CO₂ en la salida de la boquilla 3 será ajustable (en fábrica) a un valor mayor o igual a 50 ml/minuto, en condiciones ambiente (1 bar de presión y 25°C de temperatura). En este ejemplo de aplicación, se prevé un caudal de 155 ml/minuto aplicado durante 3 segundos.

10

15

La concentración CO₂ en la superficie del ojo está determinada por la distancia entre el punto de difusión del soplo de CO₂ mediante la boquilla de salida 3 y la superficie del ojo, así como por el grado de dilución del CO₂ en el aire atmosférico durante su trayectoria al ojo.

20

Para ello, el dispositivo 1 comprende un soporte distanciador 5 con un extremo proximal acoplado a la carcasa 2 en torno a la boquilla de salida 3 y un extremo distal provisto de un borde periférico configurado ergonómicamente para ser apoyado sobre la cuenca de un ojo diana de un sujeto durante el disparo del dispositivo 1 para procurar una distancia de separación óptima entre la boquilla de salida 3 de gas y la superficie corneal del sujeto. En este ejemplo, la distancia de separación es de 20 mm, aunque podría variar en función de los parámetros establecidos de caudal y presión del soplo de CO₂ en la boquilla de salida 3. La distancia mínima es de 1 mm siempre que se utilice de forma conjunta con sistemas de posicionado adecuados.

25

30

Según este ejemplo, dicho soporte distanciador 5 es asimétrico y giratorio en torno a la boquilla de salida 3 para poder realizar la prueba indistintamente en un ojo u otro del paciente. El borde periférico previsto para entrar en contacto con la cuenca del ojo está recubierto por un elemento protector 6 para mejorar el confort, y que es reemplazable fácilmente para su sustitución para cada nuevo paciente. En este ejemplo, el elemento protector 6 está conformado de un tejido sin tejer fabricado en silicona biocompatible con propiedades antibacterianas e hipoalergénicas para una mayor higiene y confort. Además, incluye un

35

adhesivo removible en la cara de contacto con el soporte distanciador 5 para facilitar su retirada, siendo desechable y de un solo uso para cada paciente.

5 En el ejemplo, se ha representado un soporte distanciador 5 con paredes abiertas para permitir la inspección del ojo durante la prueba. No obstante, se podría utilizar un soporte distanciador fabricado por un cuerpo de paredes cerradas en un material transparente para evitar la dispersión del CO₂ y a su vez permitir la visualización del ojo.

10 Por tanto, el dispositivo 1 de la invención está configurado para proporcionar un pulso o soplo controlado de un gas, con elevado contenido en CO₂, que asegure la estimulación de todos los nervios corneales nociceptores polimodales, a partir del 80% de CO₂, y preferentemente del 99% de CO₂, con un caudal constante durante un tiempo preestablecido, y manteniendo una distancia de seguridad prefijada desde la superficie corneal, todo ello con el propósito de crear en la película lagrimal que cubre la córnea una disminución del pH debida a la formación
15 inmediata de ácido carbónico por la interacción del CO₂ con el H₂O de la lágrima, lo que provoca la liberación de protones H⁺ que estimulan las terminaciones nerviosas nociceptoras polimodales de la superficie corneal. Esta estimulación es percibida en el cerebro del paciente como una sensación moderada de irritación al tiempo que activa en el cerebro medio los centros nerviosos que median la secreción lagrimal refleja, cuyo volumen es susceptible de
20 ser medido con las técnicas convencionales empleadas en el diagnóstico de enfermedades oftalmológicas, en especial para la enfermedad de ojo seco.

De este modo, el usuario realizará a cada paciente una prueba que consiste en aplicar al menos un disparo de un soplo de CO₂ en uno o ambos ojos.

25 Cabe destacar que el dispositivo de la invención no proporciona al usuario ningún tipo de resultado de la prueba. El resultado de la prueba será valorado por el usuario en función del cambio en el flujo de secreción lagrimal experimentado por el paciente y preferentemente medido con una tira de Schirmer especialmente apta para ser usada en combinación con el
30 dispositivo de la invención, como se explicará más adelante. Por tanto, el dispositivo 1 no realiza valoración de la prueba ni diagnóstico alguno.

A continuación, se describen los componentes electrónicos del dispositivo 1, haciendo referencia a las figuras 5 y 6, y en especial a la figura 7 que muestra el diagrama de bloques
35 de los componentes principales del mismo.

El dispositivo 1, según la primera realización preferida de la invención, comprende los siguientes componentes:

- 5 - Fuente de gas 7:
 La fuente de suministro de gas es un cartucho 7 desechable de CO₂ (no recargable).
 Cada cartucho de CO₂ podrá ser utilizado para más de una prueba, incluso con más de
 un paciente. En este ejemplo, se emplea un cartucho de acero que contiene CO₂ de
 grado médico que contiene (a plena carga) aproximadamente 12 g de CO₂ almacenado
10 a una presión de, aproximadamente, 50 bar.
- Medios de regulación de presión 8.
 En este ejemplo, se emplea un regulador de presión 8 de gas que dispone de puerto de
 entrada para cartucho de CO₂ roscado de 3/8". Permite regular la presión de salida de
15 gas del cartucho 7 a la presión de trabajo (presión de consigna) del dispositivo 1 y
 posteriormente bloquear el ajuste de la regulación. Esta regulación de la presión de
 trabajo se realizará en fabricación y no deberá ser manipulada por el usuario.
- Válvula de seguridad de entrada 9.
20 Válvula mecánica de alivio de presión. Protege el circuito de presiones accidentales
 mayores que la presión de consigna fijada en el regulador de presión 8. El CO₂ se libera
 al exterior a través de una abertura en la carcasa 2 del dispositivo 1. La válvula 9 está
 regulada mediante muelle tarado a la presión adecuada. Una vez la presión vuelve a su
 valor normal, la válvula 9 se cierra automáticamente.
- 25 - Filtro de entrada 10.
 Pantalla metálica (AISI 316) para prevenir la entrada en el circuito de partículas sólidas
 que pudieran provocar daño en una electroválvula 13 dispuesta aguas abajo, o en el
 paciente. El paso de la pantalla es de 40 micras.
- 30 - Carcasa filtro de entrada 11.
 Alojamiento para el filtro de entrada 10. Dispone de conexiones de entrada y salida de
 CO₂.
- 35 - Manifold 12.

Soporta una electroválvula 13 y permite conectar las vías de entrada y salida de la misma.

- Electroválvula 13.

5 Se emplea una electroválvula 13 que controla la apertura del circuito de difusión de CO2 en el ojo del paciente. Es una electroválvula de 2 vías, 2 posiciones de tipo biestable. Incorpora un manifold 12 de aluminio. El accionamiento de la electroválvula 13 se controla mediante 2 señales generadas por un microprocesador 27 y posteriormente acondicionadas por un driver 29 de electroválvula, ambos dispuestos en una placa
10 electrónica de control 18, que se describirá más adelante.

- Filtro de salida 14.

Pantalla metálica (AISI 316) para prevenir la entrada en el circuito de partículas sólidas que pudieran provocar obstrucción en un restrictor de caudal 17 dispuesto aguas abajo,
15 o en el paciente. El paso de la pantalla es de 40 micras.

- Carcasa filtro de salida 15.

Alojamiento para el filtro de salida 14. Dispone de conexiones de entrada y salida de
20 CO2.

- Válvula de seguridad de salida 16.

Válvula mecánica de alivio de presión. Protege el circuito de presiones accidentales mayores que la presión de consigna fijada en el regulador de presión 8. El CO2 se libera al exterior a través de una abertura en la carcasa 2 del dispositivo 1. La válvula 16 está
25 regulada mediante muelle tarado a la presión adecuada. Una vez la presión vuelve a su valor normal, la válvula 16 se cierra automáticamente.

- Medios de regulación de caudal 17

En este ejemplo, se emplea un restrictor de caudal 17 de salida, que comprende la
30 boquilla 3 o aguja de dispensación de CO2 calibrada (en diámetro y longitud) que permite, para una presión dada, mantener el flujo de salida de CO2 en un valor predefinido.

- Placa electrónica de control 18.

35 Placa electrónica 18 que incorpora todos los componentes necesarios para el control

del dispositivo 1, básicamente:

- Pulsador de encendido/apagado 19 del dispositivo 1
- Batería de Li-Ion 24 y su circuito de carga 28
- Microprocesador 27
- 5 • Entradas: digital de pulsador de disparo 20, analógicas de sensor de presión de entrada 25 y de sensor de presión de salida 26.
- Salidas: Accionamiento de la electroválvula 13 mediante driver 29 de electroválvula.
- Indicadores luminosos 21, 22 y 23.

10

- Pulsador de encendido/apagado 19.

Si el dispositivo está apagado, al pulsarlo durante un tiempo el dispositivo se enciende. Si el dispositivo está encendido, al pulsarlo durante un tiempo el dispositivo se apaga. Este pulsador también permite dejar el dispositivo en un estado de espera o “sleep” de muy bajo consumo, ya sea al pulsarlo durante un tiempo o tras un periodo de inactividad predefinido.

15

- Pulsador de disparo 20.

Pulsador que, cuando es accionado por el usuario (mediante el disparador de gatillo 4), genera una señal digital de entrada a la placa electrónica de control 18. Esta señal es utilizada por el microprocesador 27 para iniciar la prueba, si se cumplen todas las condiciones necesarias, y por ende generar el soplo de CO₂, como se explicará más adelante.

20

- Indicador de encendido 21.

Indicador tipo led (Verde).
Encendido en modo continuo, indica que el dispositivo 1 está encendido.
Encendido en modo oscilante, indica bajo nivel de carga en la batería 24.

25

- Indicador de estado de carga 22 de la batería 24.

Indicador de tipo led (Azul) que permite diferenciar los diferentes estados del proceso de carga de batería 24: cargando y cargada.

30

- Indicador de Disparo/Presión 23.

Indicador tipo led bicolor (Verde/Rojo).

35

- En color verde, se enciende en modo continuo durante el periodo de disparo de CO2.
- En color verde, se enciende en modo oscilante para indicar baja presión en el circuito de CO2.
- 5 - En color rojo, se enciende en modo continuo para indicar obstrucción en el circuito de CO2.
- En color rojo, se enciende en modo oscilante para indicar presión excesiva en el circuito de CO2.

- 10 - Batería 24.
Batería 24 recargable de Ion-Litio, de tensión nominal 3,7V y capacidad aproximada de 165 mA/hora. En este ejemplo, la batería está integrada por lo que no es accesible para el usuario.

- 15 - Sensor de presión de entrada 25.
Sensor de presión 25 de tipo diferencial y salida analógica. Mide la presión P1 existente en la salida del regulador de presión 8 para que el microprocesador 27 pueda verificar que es adecuada. Se utiliza para la detección de cartucho 7 vacío, presión de salida del regulador 8 excesiva u obturación del circuito de CO2.

- 20 - Sensor de presión de salida 26.
Sensor de presión 26 de tipo diferencial y salida analógica. Mide la presión P2 existente en la entrada al restrictor de caudal 17 de salida de CO2 para que el microprocesador 27 pueda verificar que es adecuada. Se utiliza para la detección de presión excesiva en el restrictor de caudal 17 u obturación del circuito de CO2.

- 25 - Microprocesador 27.
Procesa la información de estado del dispositivo y, a partir de las entradas, gestiona el estado de las salidas. Incluye el programa software de control necesario para su funcionamiento que gestionará las señales de entrada (digitales y analógicas) y las señales de salida (accionamiento de la electroválvula e indicadores Leds).

- 30 - Circuito de carga 28 de batería.
Controla la carga de la batería 24. Controla el funcionamiento del indicador de estado de carga de batería 22.

- 35

- Driver 29 de electroválvula.

Acondiciona las señales de apertura y cierre de la electroválvula 13 (generadas en el microprocesador 27) para adecuarlas a los requerimientos de la electroválvula 13.

- 5
- Entrada USB 30 para carga de batería.

Conector Micro USB, compatible con cargadores USB estándar. Solo utiliza los pines de alimentación. Los pines de datos no se conectan. Alternativamente, se podría utilizar otro tipo de conector tal como un conector Jack.

- 10
- Cargador externo 31.

Cargador estándar para dispositivos con entrada de carga Micro USB, o alternativamente con entrada de carga para un conector Jack.

Tensión de entrada: 110/220 V; 50/60 Hz.

Tensión de salida: continua =5 V.

15

El dispositivo 1 de mano, es por tanto alimentado a baterías 24 y es normalmente utilizado sin conexión a la red eléctrica. En caso de nivel bajo de baterías, el dispositivo 1 también puede ser utilizado mientras está conectado a la red eléctrica para la recarga de baterías 24. La recarga de las baterías 24 se realizará mediante el uso del cargador externo 31 conectado a la red eléctrica de baja tensión (110/220 V; 50/60 Hz).

20

Asimismo, la carcasa 2 del dispositivo 1 comprende una porción desmontable, situada en la zona de la empuñadura 2a, provista de una cavidad interior para la colocación de un cartucho de CO₂ acoplable al regulador de presión 8 mediante unos medios de acoplamiento mutuos, tal como unos medios de roscado, que garantizan la estanqueidad del cartucho en su posición de uso.

25

A continuación, haciendo referencia a las figuras 6 y 7 se describe brevemente el funcionamiento del dispositivo 1 de la invención.

30

El cartucho 7 de CO₂ suministra al regulador de presión 8 un flujo de CO₂ a alta presión (entre 50 bar cuando el cartucho está completamente lleno y 0 bar cuando está vacío). Para ello, el cartucho 7 deberá roscarse en el puerto roscado de entrada del regulador de presión 8. Esta operación deberá realizarse lo más rápido posible para evitar una pérdida excesiva de gas.

35

El regulador de presión 8 ajustará su presión de salida de acuerdo al valor de consigna al que haya sido ajustado en la fabricación del dispositivo 1. Esta presión será mayor o igual que 1.2 bar (17.4 psia).

5 La salida del regulador de presión 8 se deriva mediante tubo en tres conexiones:

- A la válvula de seguridad de entrada 9 de forma que, si la presión de entrada sobrepasase el máximo de seguridad establecido, el gas escaparía directamente al exterior, evitando posibles daños en el circuito, en el usuario o en el paciente.
- Al sensor de presión de entrada 25 ubicado en la placa electrónica de control 18, para que el microprocesador 27 pueda señalar posibles fallos en el circuito de gas (presión baja, excesivamente alta u obturación del circuito) mediante el indicador correspondiente 23.
- A la carcasa 11 del filtro de entrada 10 del circuito de CO₂.

15 Una vez el flujo de CO₂ pasa por la carcasa 11 del filtro de entrada 10, la salida de la carcasa 11 del filtro de entrada 10 se conecta mediante tubo a la entrada del manifold 12 de la electroválvula 13.

20 La salida del manifold 12 se conecta mediante tubo a la entrada de la carcasa 15 del filtro de salida 14.

La salida de la carcasa 15 del filtro de salida 14 se deriva en tres conexiones mediante tubo:

- A la válvula de seguridad de salida 16 de forma que, si la presión de entrada sobrepasase el máximo de seguridad establecido para la salida, el gas escaparía directamente al exterior, evitando posibles daños en el circuito, en el usuario o en el paciente.
- Al sensor de presión de salida 26 ubicado en la placa electrónica de control 18. El objetivo es comprobar que la presión de salida es la adecuada para conseguir el caudal de CO₂ deseado y que el microprocesador 27 pueda señalar posibles fallos en el circuito de gas (presión baja, excesivamente alta u obturación del circuito) mediante el indicador correspondiente 23.
- Al restrictor de caudal 17 de salida para la emisión de CO₂ al exterior con el caudal preestablecido.

35 En el ejemplo descrito, el dispositivo 1 puede encontrarse en tres estados normales (reposo,

encendido y disparo), en dos estados de aviso (encendido presión baja y encendido obturación) y en un estado de alarma y bloqueo (presión excesiva). A continuación, se describe brevemente cada uno de estos estados:

- 5 - Estado reposo: Indicadores Leds 21,22,23 apagados y alimentación de periféricos no esenciales desactivas; solo está activa la alimentación del microprocesador 27, pero éste permanece en estado de "sleep", con su reloj y periféricos desactivados. Puede salir de este estado (pasando al estado de "encendido") pulsando el pulsador de encendido/apagado 19 durante un tiempo suficiente (alrededor de 2 segundos).
- 10 - Estado encendido: Alimentación del sistema completamente activada y con el microprocesador 27 y su oscilador interno en marcha.
- Estado disparo: Se accede a este estado al accionar el gatillo 4 de disparo bajo las condiciones adecuadas de funcionamiento (nivel de batería apropiado para un correcto funcionamiento y presión de entrada P1 entre unos límites superior e inferior predeterminados de consigna).
- 15 - Estado de encendido presión baja (aviso): Se accede a este estado al detectar un problema de baja presión de entrada P1 en el circuito de CO2.
- Estado de encendido obturación (aviso): Se accede a este estado al detectar un problema de obturación del circuito de CO2 (se detecta durante el estado disparo).
- 20 - Estado presión excesiva (alarma y bloqueo): Se accede a este estado al detectar una presión de entrada P1 de flujo de CO2 superior al máximo permitido. Este problema puede ser detectado en cualquier momento mientras el dispositivo no esté en estado reposo.

Una segunda realización preferida de la invención se muestra en las figuras 8 y 9 que ilustran un dispositivo 1' fijo de configuración esencialmente horizontal, acoplable fijamente a la barra de sujeción de instrumentos de una mesa de exploración oftalmológica convencional (no mostrada), como por ejemplo una lámpara de hendidura. De este modo, este dispositivo 1' fijo permite aplicar el soplo de CO2 sobre el ojo del paciente cuando su cabeza se mantiene en una posición fija gracias al elemento de apoyo frontal y a la mentonera de que disponen tales mesas de exploración. Se han utilizado las mismas referencias numéricas para identificar aquellos elementos comunes con el dispositivo 1 portátil de mano de la primera realización.

Asimismo, el disparador de este dispositivo 1' fijo comprende unos medios de accionamiento a distancia (no representados) separados de la carcasa 2, tal como un mando a distancia con infrarrojos o un pedal de accionamiento, con el fin de evitar cualquier movimiento no deseado

sobre la carcasa 2 cuando el usuario pulse el disparador para generar el soplo de CO₂.

Como se ha mencionado anteriormente, las tiras de papel de filtro convencional empleadas en el test de Schirmer tienen una longitud de 30 mm indicada en una escala graduada impresa en su superficie. Los inventores de la presente solicitud de patente han comprobado que, en algunos casos, dichas tiras de papel convencional resultan demasiado cortas cuando se evoca la secreción refleja con CO₂ mediante el uso del dispositivo de la invención, ya que la zona humedecida por la lágrima alcanza el extremo distal de la tira.

Por ello, la invención también prevé disponer de un set de tiras de medición 40 mejoradas para la realización del test de Schirmer, especialmente aptas para llevar a cabo la medida de la producción lagrimal máxima refleja generada mediante el dispositivo 1,1' de la invención. Para tal fin, se dispone de unas tiras 40 de papel absorbente, milimetradas de mayor longitud y menor anchura que las existentes en el mercado para la medida de la secreción lagrimal basal, a fin de evitar su saturación cuando se produce una lagrimación muy abundante.

En la figura 10 se ha representado a modo de ejemplo una tira 40 mejorada según la invención, que está configurada por una tira 40 de papel de filtro (por ejemplo, Whatman® n° 41) con una anchura de aproximadamente entre 5 y 10 mm y con una longitud total de aproximadamente 50 mm, cuyo extremo proximal previsto para introducir en el espacio entre la conjuntiva bulbar y el párpado presenta una forma a modo de lengüeta 41 con bordes redondeados para eliminar los ángulos punzantes y por ende evitar la irritación. Además, dichas tiras 40 están esterilizadas con óxido de etileno y el extremo de la lengüeta 41 contienen una solución desecada de un anestésico ocular.

25

Descripción de estudios previos realizados

Los inventores de la presente solicitud de patente llevaron a cabo un estudio para valorar en seres humanos si la secreción lagrimal evocada por estimulación refleja máxima de las glándulas lacrimales del ojo evocada por la estimulación de los nociceptores polimodales y los termorreceptores de frío de la superficie ocular mediante el dispositivo de la presente invención, era significativamente diferente en los sujetos normales y los pacientes con EOS de diferente gravedad (Grado subclínico y Síndrome de Sjögren (SS)). El grado de enfermedad ocular se valoró previamente en todos ellos con distintas pruebas: test de Schirmer para valorar el nivel de humedad en la superficie ocular; medida de la altura del menisco lagrimal determinada por tomografía de coherencia óptica (OCT); tiempo de ruptura

35

de la película lagrimal (TBUT); grado de daño de la superficie corneconjuntival tras tinción con fluoresceína según la escala Oxford; un cuestionario de sintomatología de Mcmonnies; y medida de la temperatura de la superficie corneal (TSC) mediante termografía.

5 El estudio se llevó a cabo en sujetos adultos, divididos en dos grupos generales:

1) Grupo 1 de ensayo preliminar, destinado a estudiar experimentalmente el dispositivo de estimulación química de la superficie corneal de la presente invención, formado por 23 voluntarios sanos y asintomáticos, de edades comprendidas entre 20 y 30 años. En ellos se midió únicamente el incremento del flujo lagrimal producido por la estimulación de la superficie corneal con el soplo de 99% CO₂.

2) Grupo 2 de pacientes oftalmológicos, formado por 73 sujetos, de edades comprendidas entre 20 y 69 años, que a su vez se dividieron en tres grupos pareados en edad y sexo:

- Subgrupo 2a): 30 pacientes oftalmológicos sin ninguna sintomatología de EOS, con un test de Schirmer > 8 mm en 3 minutos, TBUT > 7 segundos y 0 grados de queratitis punctata superficial (QPS) bajo el examen en lámpara de hendidura (pacientes control).
- Subgrupo 2b): 13 pacientes con EOS de nivel subclínico de acuerdo con su test de Schirmer < 10 mm en 3 minutos, y el TBUT < 7 segundos (pacientes subclínicos).
- Subgrupo 2c): 30 pacientes diagnosticados de ojo seco asociado Síndrome de Sjögren (SS) primario o secundario, de acuerdo con los criterios estándar establecidos para la identificación de esta patología (pacientes SS).

A continuación se describe el protocolo de estimulación seguido en este estudio y se presentan los valores del test de Schirmer, medido en condiciones basales y tras la aplicación del estímulo químico con CO₂ sobre la superficie corneal utilizando el dispositivo de la presente invención, para probar la eficacia de éste en evocar una estimulación máxima de la secreción lagrimal y para demostrar que el dispositivo permite evidenciar las diferencias en la tasa de secreción lagrimal máxima que se presentan entre sujetos normales, pacientes con EOS subclínica y asintomática y con enfermedad de ojo seco grave (SS). Estos datos representan una prueba objetiva de la utilidad del dispositivo descrito en la presente invención para medir objetivamente la capacidad secretora lagrimal máxima, una información que puede emplearse para el diagnóstico de la enfermedad de ojo seco en medicina veterinaria y humana.

a) Test de Schirmer basal:

Antes de llevar a cabo la estimulación con CO₂, se midió la secreción lagrimal en un ojo con el test de Schirmer insertando una tira de papel absorbente milimetrado en el tercio externo palpebral inferior durante 3 minutos, tras los cuales se midieron los milímetros de longitud de la tira humedecidos por la secreción basal de lágrima (Flujo de secreción basal, FSB). Inmediatamente antes de la aplicación de la tira de medida en la conjuntiva bulbar, se instilaba con una micropipeta sobre un extremo de la tira, 3µl de lidocaína al 2% a fin de anestésiar localmente solo la zona de contacto de la tira con la mucosa palpebral, evitando así producción por aquella de una irritación mecánica de la conjuntiva.

10

b) Test de Schirmer tras la estimulación con CO₂ de la superficie corneal:

La secreción refleja evocada por la estimulación de la superficie ocular se realizó en el ojo contralateral al de la medida anterior. Para ello se pedía al paciente que mirara directamente al dispositivo de la invención, y una vez ajustado a la órbita ocular aplicaba la corriente gaseosa de CO₂ al 99%. Inmediatamente después de finalizar este soplo de CO₂, se colocaba una tira de Schirmer con su lengüeta impregnada con 3µl de lidocaína al 2%, en el tercio externo palpebral inferior del ojo estimulado, manteniéndola durante 3 minutos y obteniendo, así, el flujo de secreción lagrimal refleja (FSR).

20 En la práctica habitual del test de Schirmer con anestesia se instila 10µl de oxibuprocaina al 0,4% en el saco conjuntival y se esperan 5 minutos antes de realizar el test de Schirmer. En este estudio, se empleaba un volumen muy pequeño (3µl) de lidocaína al 2%, sobre la punta de lengüeta de la tira insertada en el tercio externo palpebral. Esta mínima cantidad de anestésico evita su difusión por la superficie corneconjuntival, impidiendo la extensión del efecto anestésico a los nervios corneales.

25

La concentración de CO₂ empleada fue del 99% de CO₂, en base a estudios previos realizados en laboratorio en los que pudo constatar que a partir de un 80% de CO₂ se produce una activación máxima de los nociceptores polimodales de la córnea y la máxima secreción lacrimonal refleja.

30

Evaluación de los resultados:

En virtud de los resultados obtenidos, se ha podido constatar que el dispositivo de estimulación corneal con CO₂ de la invención consigue activar el flujo de secreción lagrimal refleja en todos los grupos de estudio, tal como se explica a continuación

35

1. Evaluación del grupo 1 de ensayo preliminar:

La tabla 1 muestra los valores medidos del flujo de secreción lagrimal basal (FSB) y del flujo de secreción lagrimal refleja (FSR) para el grupo de 23 sujetos estudiados sanos del ensayo preliminar, valores expresados como media estadística (U Mann-Whitney).

	FSB (mm)	FSR (mm)	p-valor
sanos	16,28 ± 8,7	21,26 ± 8,9	P=0,034

Tabla 1

Los valores individuales de secreción lagrimal medida antes y después de la estimulación irritativa con CO2 en los 23 sujetos estudiados sanos se representan en la gráfica de la figura 11, que muestra como en 18 de ellos se produjo un marcado aumento de secreción; en 2 no hubo cambio; y en 3 se redujo ligeramente. En la gráfica de la figura 12 se ha representado la tasa de cambio, en valor absoluto, en los diferentes sujetos.

2. Evaluación del grupo 2 de pacientes oftalmológicos:

La tabla 2 muestra los valores de FSB y FSR para los tres subgrupos de pacientes oftalmológicos: pacientes control, pacientes de EOS de grado subclínico, y pacientes diagnosticados de SS y la significación estadística de las diferencias observadas (U Mann-Whitney).

	FSB (mm)	FSR (mm)	p-valor
Control	13,83 ± 6,7	19 ± 9,9	P<0,05
Subclínico	7,3 ± 2,6	9,3 ± 3,9	P=0,141
SS	6,6 ± 3,02	8,5 ± 3,2	P<0,05

Tabla 2

La secreción lagrimal refleja evocada por estimulación de los nociceptores polimodales en los pacientes con EOS es más baja que en sujetos sanos, como cabe esperar del daño en la glándula lagrimal provocado por la EOS.

Haciendo referencia a la tabla 2 y a la gráfica de la figura 13, se puede apreciar que la diferencia entre los valores medios de secreción lagrimal antes y después de la estimulación con CO2 dentro de cada grupo fue significativa para los grupos de pacientes control y los

grupos subclínico y SS ($p < 0,05$), pero no entre el grupo subclínico y el SS. Por otra parte, la gráfica de la figura 14 muestra que esta diferencia es mayor en el grupo control y que además en dicho grupo las tasas de secreción basal y refleja son también significativamente más altas que las observadas en los grupos de pacientes subclínicos y SS.

5

Este estudio confirma los estudios previos, según los cuales la estimulación de la córnea en humanos con soplos de gas con altas concentraciones de CO₂ (a partir del 80%) producen un descenso agudo del pH lagrimal. El cambio de pH actúa como estímulo químico que activa intensamente las fibras polimodales nociceptoras, incrementando así al máximo la secreción lagrimal refleja.

10

En comparación con los métodos de estimulación nasal conocidos, el dispositivo de la invención no reportó ningún efecto adverso en la población estudiada (96 sujetos). En efecto, el soplo de CO₂ liberado sobre la superficie corneal evoca una sensación punzante muy bien tolerada por el paciente y sin ningún efecto irritativo subsiguiente.

15

En consecuencia, la determinación del flujo de secreción lagrimal refleja generada mediante el dispositivo de la invención permite diferenciar claramente el paciente sano del afectado con la enfermedad de ojo seco (EOS), incluso en los casos dudosos de enfermedad subclínica. Por ello, permite un mejor diagnóstico y por tanto un tratamiento más eficaz de la enfermedad.

20

El procedimiento y el dispositivo de la presente invención son especialmente aptos para ser aplicados en seres humanos, siendo también su aplicación apta en animales para medicina veterinaria con las adaptaciones técnicas pertinentes.

25

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la generación de una secreción lagrimal refleja, caracterizado porque comprende la estimulación química de la córnea del ojo de un sujeto mediante la operación
5 de aplicar sobre dicha córnea un soplo controlado de un gas con elevado contenido en CO₂, de al menos el 80% de CO₂, con el propósito de crear en la película lagrimal que cubre la córnea una disminución del pH debida a la formación inmediata de ácido carbónico por la interacción del CO₂ con el H₂O de la lágrima, lo que lleva a la liberación de protones de H⁺
10 que estimulan las terminaciones nerviosas de los nociceptores polimodales de la superficie corneal, dando lugar esta estimulación química a una secreción lagrimal refleja máxima, cuya magnitud del flujo de lágrimas generado es susceptible de ser medido mediante técnicas convencionales para el diagnóstico de enfermedades oftalmológicas, en especial para la enfermedad de ojo seco.
- 15 2. Procedimiento para la generación de una secreción lagrimal refleja, según la reivindicación 1, caracterizado porque la presión de salida del soplo de gas de CO₂ aplicado en dirección a la superficie corneal es aproximadamente la presión atmosférica.
- 20 3. Procedimiento para la generación de una secreción lagrimal refleja, según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el contenido del gas empleado comprende un porcentaje de aproximadamente el 99% de CO₂.
- 25 4. Procedimiento para la generación de una secreción lagrimal refleja, según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el soplo de gas de CO₂ es aplicado en dirección a la superficie corneal con un caudal igual o superior a 50 ml/minuto, preferentemente 155 ml/minuto.
- 30 5. Procedimiento para la generación de una secreción lagrimal refleja, según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el soplo de gas de CO₂ es aplicado en dirección a la superficie corneal durante un tiempo preestablecido comprendido entre 2 y 6 segundos, preferentemente 3 segundos.
- 35 6. Procedimiento para la generación de una secreción lagrimal refleja, según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el soplo de gas de CO₂ es aplicado sobre la superficie corneal manteniendo una distancia de separación igual o superior a 1mm,

preferentemente 20mm.

7. Dispositivo (1,1') compacto para la generación de una secreción lagrimal refleja, caracterizado porque comprende una fuente de gas (7) en la forma de un cartucho de tipo
5 desechable que contiene un gas presurizado con una composición de al menos el 80% de CO₂; y un circuito neumático que conecta una boca de salida de la citada fuente gas (7) con una boquilla de salida (3) de gas del dispositivo (1,1'), comprendiendo el circuito medios de regulación de la presión (8) y caudal (17) adecuados para eyectar soplos del gas por la boquilla de salida (3) a una presión y caudales predeterminados, de entre 0,5 a 1,5 bar y de
10 al menos 50 ml/minuto, respectivamente, estando la fuente de gas (7) y el circuito neumático ensamblados en una carcasa (2) asible con una mano o acoplable a la barra de sujeción de instrumentos de una mesa de exploración oftalmológica común, y comprendiendo además el dispositivo (1,1') un disparador (4) del soplo de gas accionable por un usuario y un soporte distanciador (5) con un extremo proximal acoplado a la carcasa (2) en torno a la boquilla de
15 salida (3) y un extremo distal provisto de un borde periférico configurado ergonómicamente para ser apoyado sobre la cuenca de un ojo diana de un sujeto durante el disparo del dispositivo (1,1') para procurar una distancia de separación óptima entre la boquilla de salida (3) de gas y la superficie corneal del sujeto.

20 8. Dispositivo (1,1') para la generación de una secreción lagrimal refleja, según la reivindicación 7, caracterizado porque los medios de regulación de presión (8) están conectados de manera estanca a la boca de salida de la fuente de gas (7) y configurados para regular la presión del flujo de CO₂ a la salida de la fuente de gas (7) a un valor de consigna preestablecido, preferentemente igual o mayor a 1,2 bar, calculado para procurar una presión
25 predeterminada a la salida de la boquilla (3) de aproximadamente la presión atmosférica.

9. Dispositivo (1,1') para la generación de una secreción lagrimal refleja, según la reivindicación 7 u 8, caracterizado porque el circuito neumático además comprende unos
30 medios de electroválvula (13) dispuestos aguas abajo de los medios de regulación de presión (8), configurados para controlar el paso del flujo de CO₂ hacia la boquilla de salida (3), estando los medios de regulación del caudal (17) dispuestos aguas abajo de los medios de electroválvula (13) y conectados a dicha boquilla de salida (3).

10. Dispositivo (1,1') para la generación de una secreción lagrimal refleja, según una
35 cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizado porque el circuito neumático además

comprende unos medios sensores de presión (25,26) configurados para medir la presión (P1, P2) en uno o varios puntos intermedios a lo largo del circuito de paso del flujo de CO2.

5 11. Dispositivo (1,1') para la generación de una secreción lagrimal refleja, según la reivindicación 10, caracterizado porque los medios sensores de presión del flujo de CO2 comprenden un primer sensor de presión (25) previsto para medir la presión intermedia (P1) existente en la salida de los medios de regulación de presión (8); y un segundo sensor de presión (26) previsto para medir la presión intermedia (P2) existente en la entrada a los medios de regulación del caudal (17).

10 12. Dispositivo (1,1') para la generación de una secreción lagrimal refleja, según la reivindicación 10 u 11, caracterizado porque el circuito neumático además comprende unos medios de válvula de seguridad (9,16) configurados para procurar la evacuación del flujo de CO2 cuando la presión (P1, P2) detectada por los medios de sensores de presión (25,26) es superior al valor de presión de consigna en los respectivos puntos intermedios de medida.

20 13. Dispositivo (1,1') para la generación de una secreción lagrimal refleja, según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, caracterizado porque el circuito neumático además comprende unos medios de filtrado (10,14) de partículas sólidas dispuestos en uno o varios puntos intermedios a lo largo del circuito de paso del flujo de CO2.

25 14. Dispositivo (1,1') para la generación de una secreción lagrimal refleja, según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, caracterizado porque comprende unos medios de alimentación eléctrica (14).

30 15. Dispositivo (1,1') para la generación de una secreción lagrimal refleja, según la reivindicación 14, caracterizado porque los medios de alimentación eléctrica están configurados por una batería eléctrica (24) recargable mediante un cargador externo (31) conectado a la red de suministro eléctrico.

35 16. Dispositivo (1,1') para la generación de una secreción lagrimal refleja, según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15, caracterizado porque además comprende unos medios indicadores luminosos (21,22,23) y/o acústicos vinculados a diferentes situaciones de estado y alarma del dispositivo (1,1'), tales como el estado de encendido o apagado, activación de la fase de disparo, alarma del estado de presión, nivel de carga de los medios

de alimentación eléctrica, entre otros.

17. Dispositivo (1,1') para la generación de una secreción lagrimal refleja, según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, caracterizado porque comprende unos medios de control gobernados por un microprocesador (27) mediante un software adecuado, configurado para procesar las señales detectadas por los sensores de presión (25,26), durante una fase de disparo activada, y la señal del estado de carga de los medios de alimentación eléctrica (24), con el propósito de enviar una señal de actuación a los medios de electroválvula (13) para proyectar a través de la boquilla (3) un soplo controlado de CO₂, esto es con unas condiciones preestablecidas de presión de salida y caudal durante un tiempo predeterminado aplicado en dirección a la córnea de un sujeto.

18. Dispositivo (1,1') para la generación de una secreción lagrimal refleja, según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 17, caracterizado porque el soporte distanciador (5) es asimétrico y giratorio en torno a la boquilla de salida (3) para poder ser usado indistintamente en un ojo u otro del sujeto.

19. Dispositivo (1,1') para la generación de una secreción lagrimal refleja, según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 18, caracterizado porque el borde periférico del soporte distanciador (5) previsto para entrar en contacto con la cuenca del ojo está recubierto por un elemento protector (6) fabricado de un material biocompatible, tal como silicona, con propiedades antibacterianas e hipoalérgicas para una mayor higiene y confort.

20. Dispositivo (1,1') para la generación de una secreción lagrimal refleja, según la reivindicación 19, caracterizado porque dicho elemento protector (6) está provisto de unos medios de sujeción removibles, tal como un adhesivo, en la cara de contacto con el soporte distanciador (5) para facilitar su colocación y retirada, siendo dicho elemento protector (6) desechable y de un solo uso para cada sujeto.

21. Dispositivo (1) para la generación de una secreción lagrimal refleja, según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 20, caracterizado porque está conformado en dimensiones tales que lo hacen portátil y asible con una mano, en forma de pistola o similar, en el que la carcasa (2) está provista de una porción a modo de empuñadura (2a) y de un cuerpo principal (2b) en cuyo extremo frontal se encuentra la boquilla de salida (3) de los soplos de CO₂, y estando el disparador (4) integrado en una zona de la carcasa (2).

22. Dispositivo (1) para la generación de una secreción lagrimal refleja, según la reivindicación 21, caracterizado porque el disparador está conformado por un gatillo (4) posicionado a una distancia ergonómica desde la empuñadura (2a) susceptible de ser accionado por al menos un dedo de la misma mano que sujeta la empuñadura (2a).

23. Dispositivo (1) para la generación de una secreción lagrimal refleja, según la reivindicación 21 o 22, caracterizado porque la carcasa (2) comprende una porción desmontable situada en la zona de la empuñadura (2a), provista de una cavidad interior para la colocación de un cartucho (7) de CO₂.

24. Dispositivo (1') para la generación de una secreción lagrimal refleja, según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 20, caracterizado porque está conformado para ser acoplado a la barra de sujeción de instrumentos de una mesa de exploración oftalmológica común, y en el que el disparador comprende unos medios de accionamiento a distancia separados de la carcasa (2).

25. Kit para realizar un análisis de medición de la magnitud de flujo lagrimal, que comprende un dispositivo (1,1') según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 24, y un set de tiras (40) de medición para la realización del test de Schirmer, previstas para el diagnóstico de enfermedades oftalmológicas, en especial para la enfermedad de ojo seco, siendo dicha tira (40) de medición especialmente apta para ser utilizada para medir la magnitud de secreción lagrimal refleja máxima generada mediante el dispositivo (1,1'), caracterizado porque la tira de medición está configurada por una tira (40) de papel de filtro milimetrada con una longitud mayor a 30 mm, cuyo extremo proximal previsto para introducir en el espacio entre la conjuntiva bulbar y el párpado presenta una forma a modo de lengüeta (41) con bordes redondeados para eliminar los ángulos punzantes y por ende evitar la irritación; y porque la tira (40) de papel de filtro está esterilizada y el extremo de la lengüeta (41) contiene una solución desecada de un anestésico ocular.

26. Kit, según la reivindicación 25, caracterizado porque la tira (40) de papel de filtro presenta una anchura de aproximadamente entre 5 y 10 mm y una longitud total de aproximadamente 50 mm.

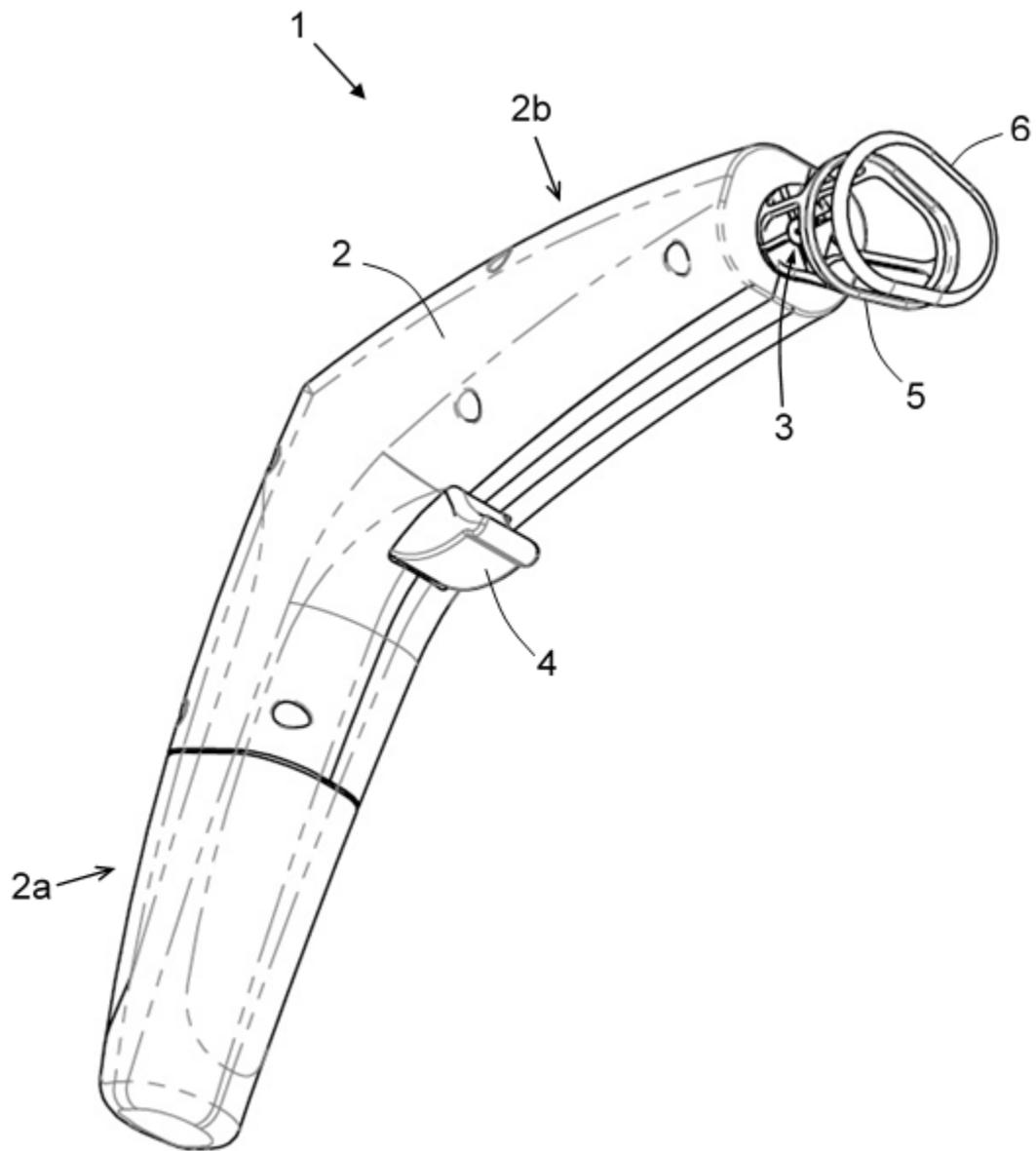


Fig. 1

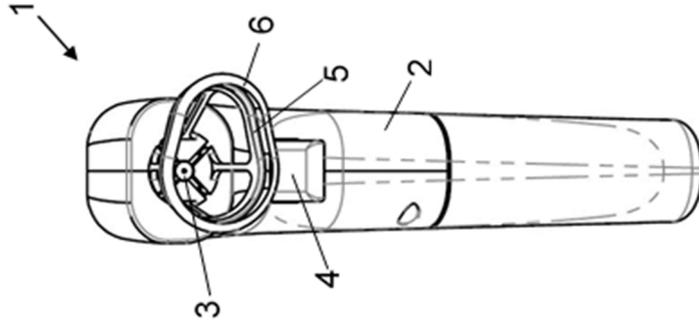


Fig. 3

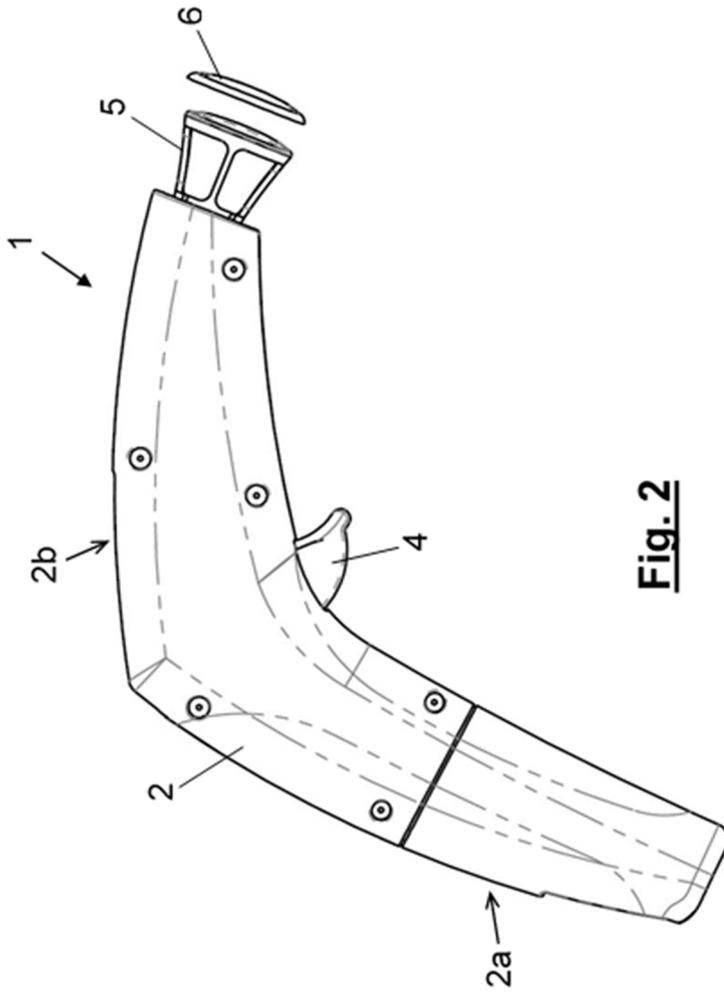


Fig. 2

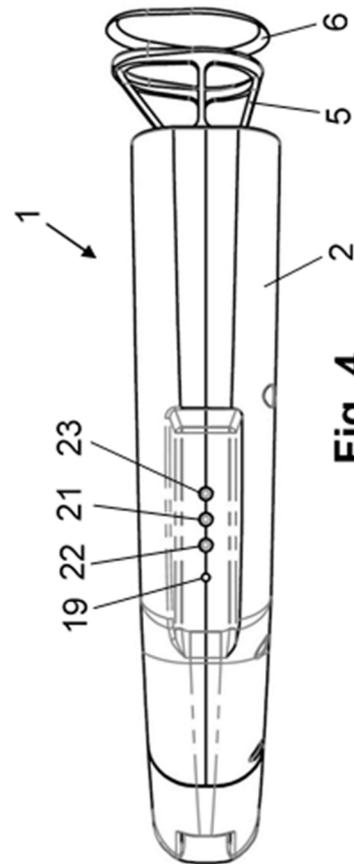


Fig. 4

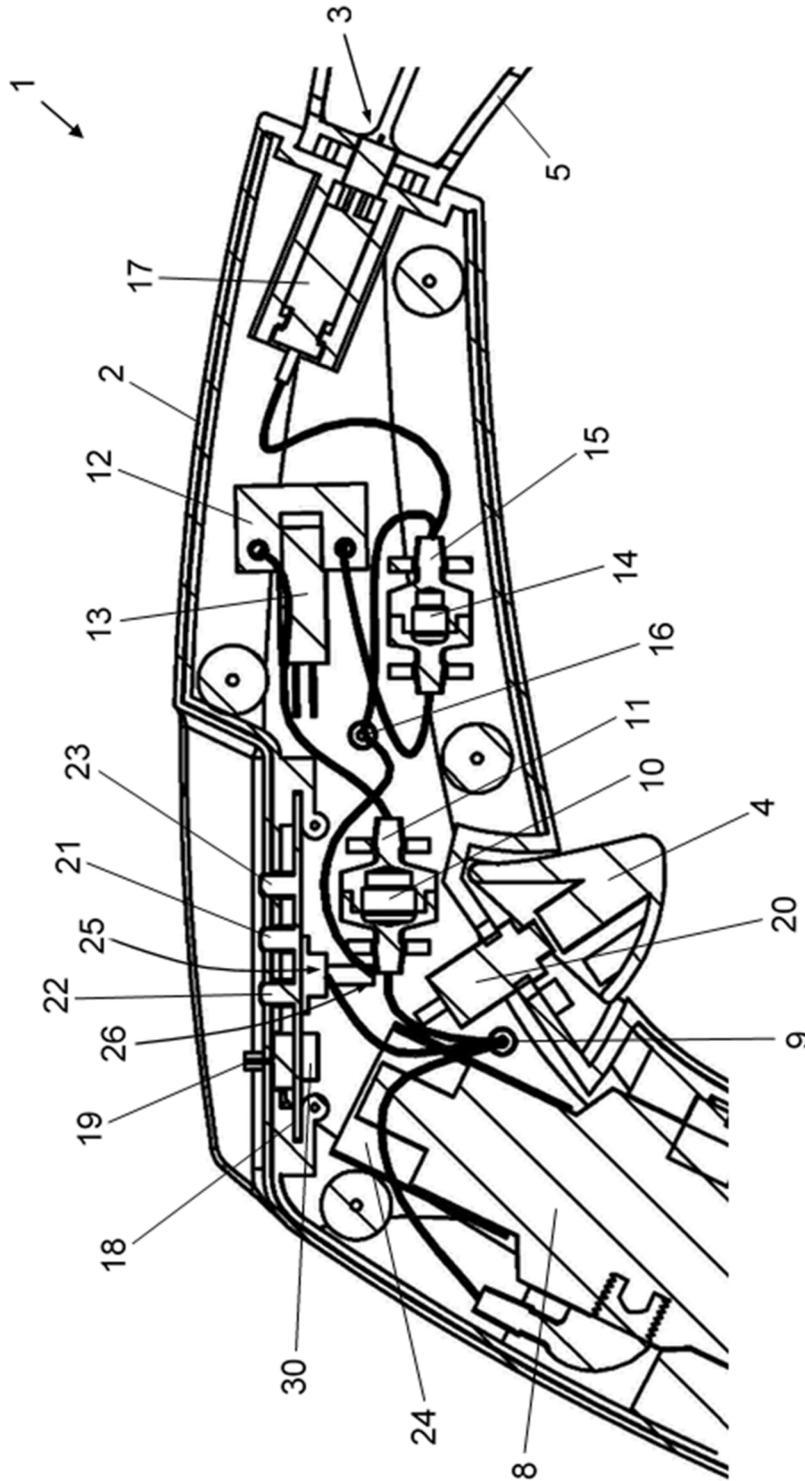


Fig. 6

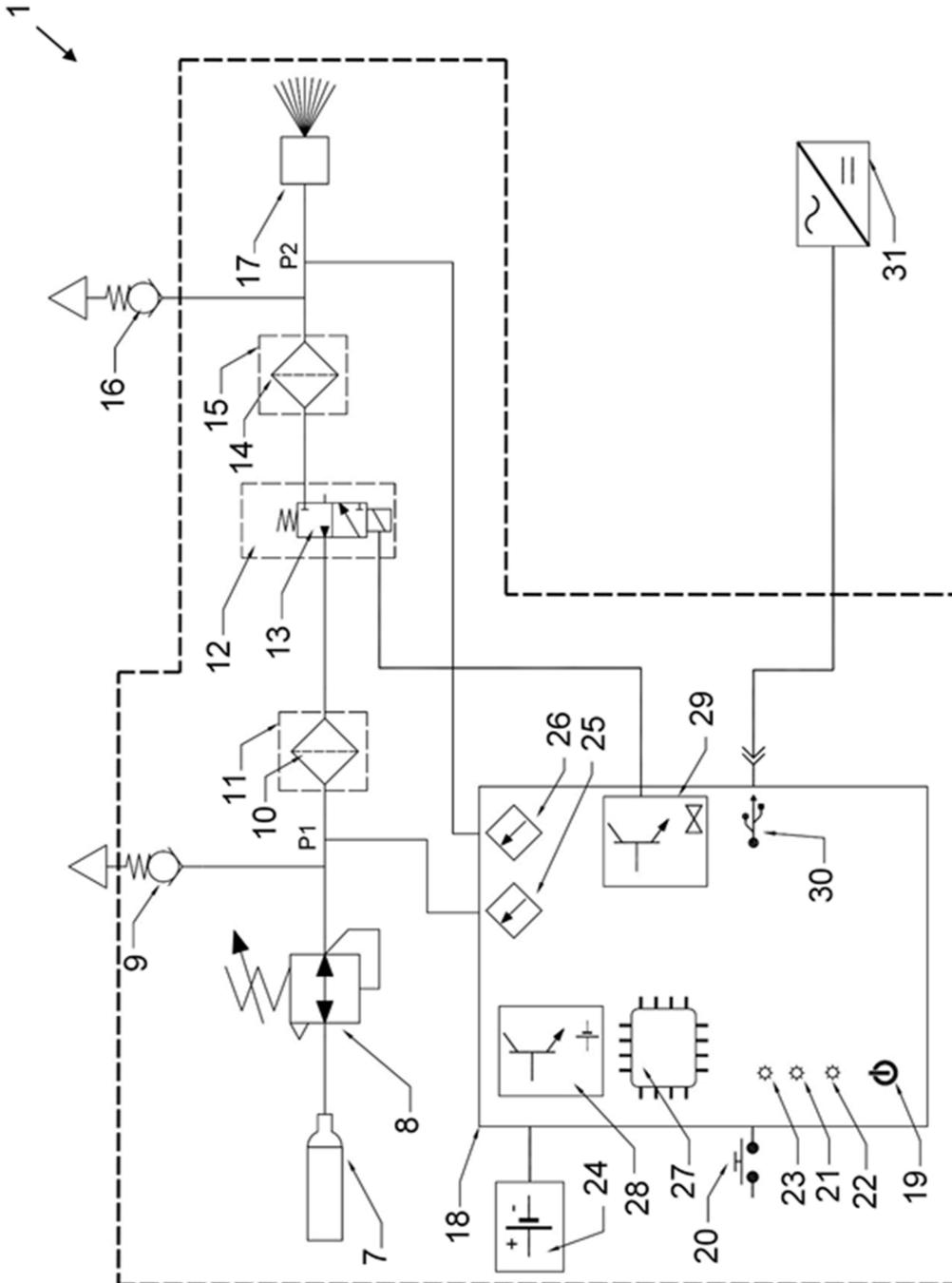


Fig. 7

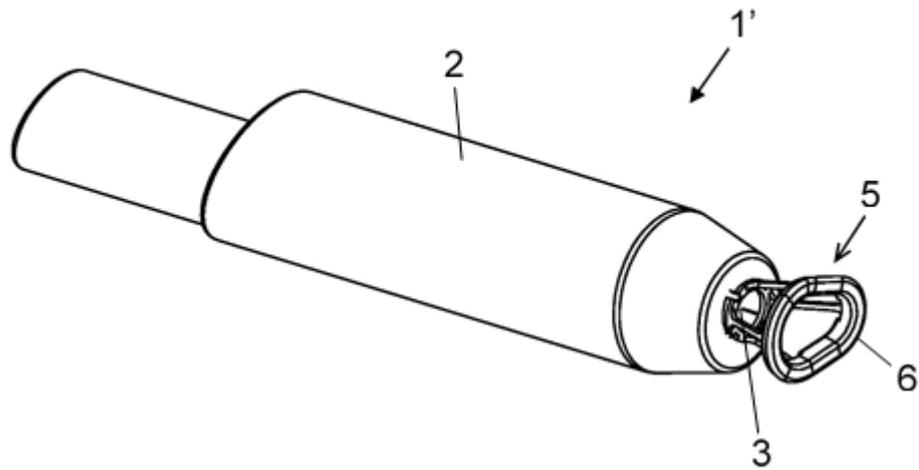


Fig. 8

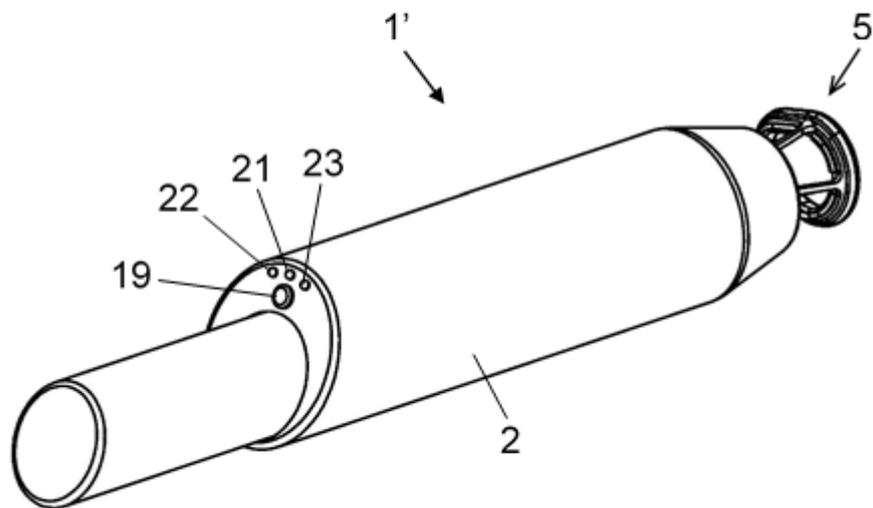


Fig. 9

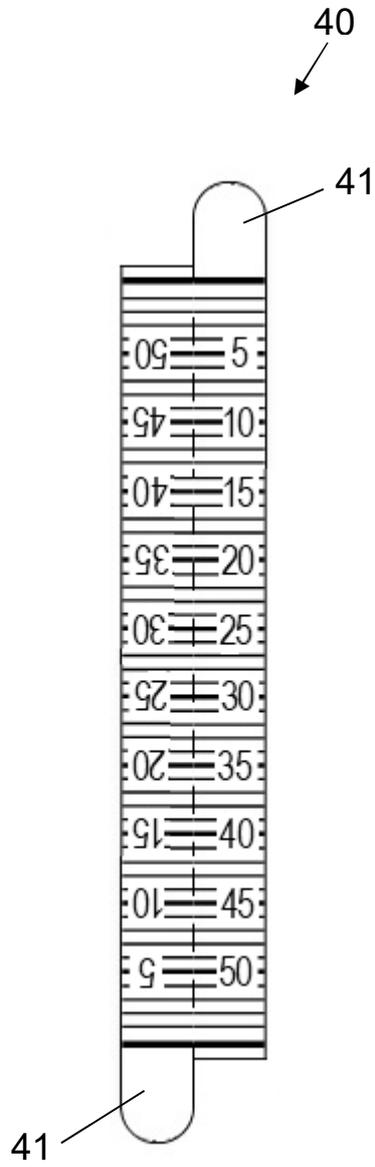


Fig. 10

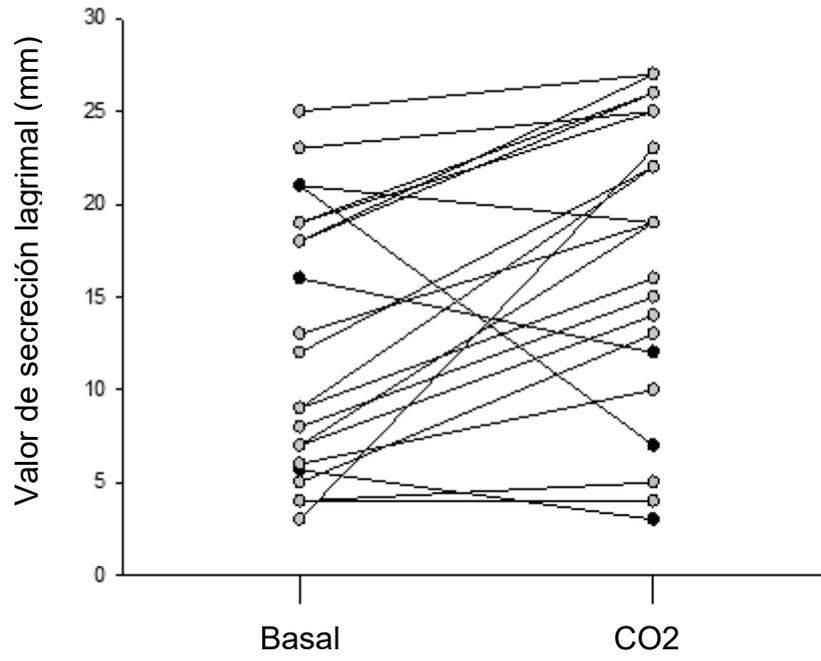


Fig. 11

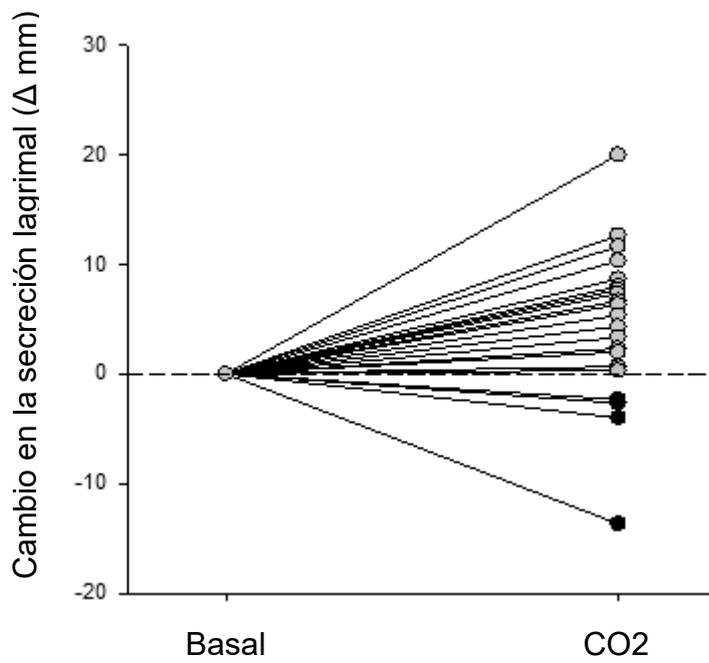


Fig. 12

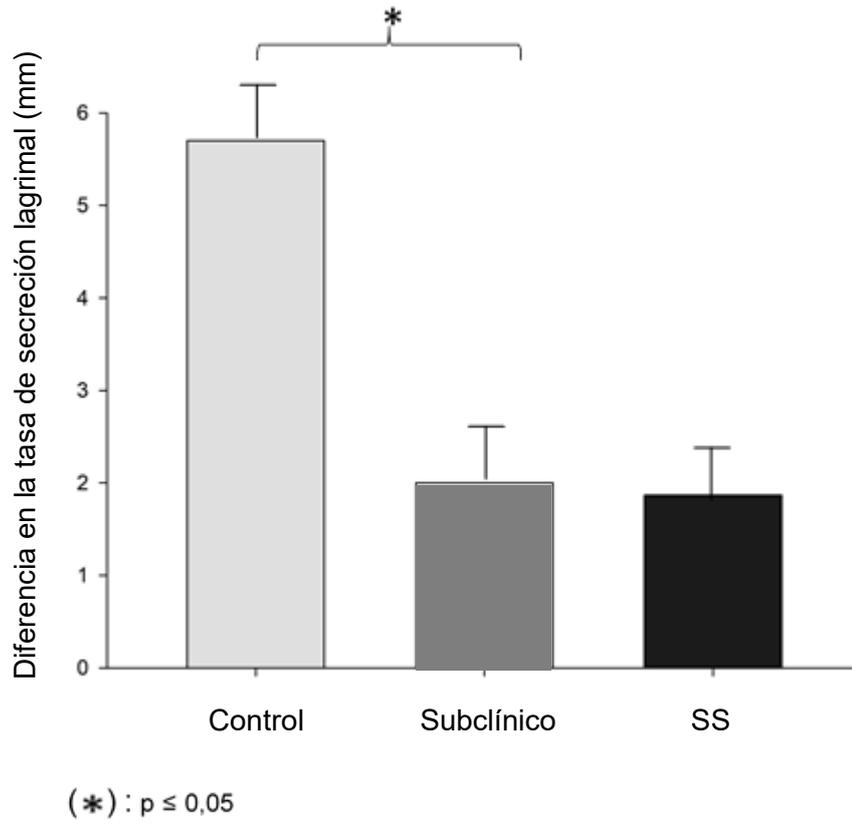


Fig. 13

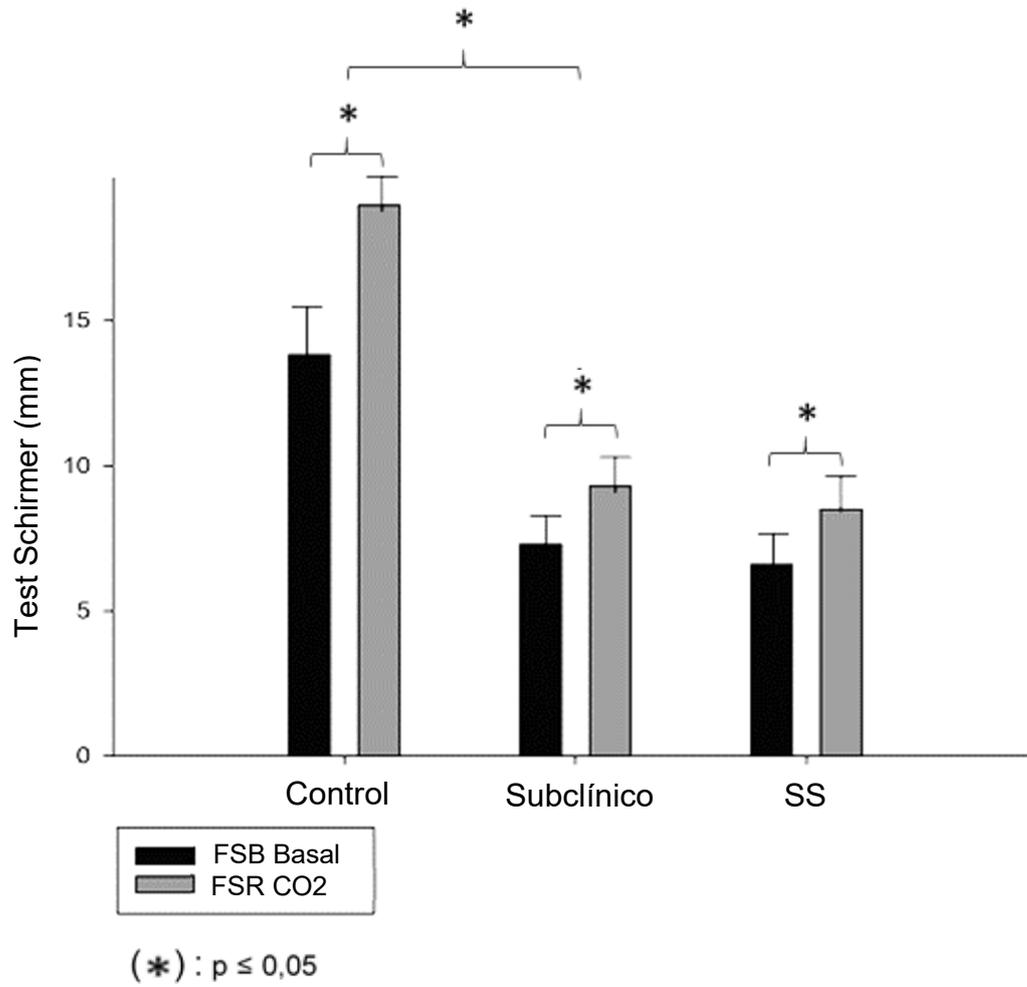


Fig. 14



- ②① N.º solicitud: 201931176
②② Fecha de presentación de la solicitud: 31.12.2019
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61B3/10** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X Y	M. CARMEN ACOSTA et al. "Tear Secretion Induced by Selective Stimulation of Corneal and Conjunctival Sensory Nerve Fibers". <i>Investigative Ophthalmology & Visual Science</i> , julio 2004, Vol. 45, N° 7, Páginas 2333-2336 Recuperado de Internet <URL: https://doi.org/10.1167/iovs.03-1366 >, <DOI: https://doi.org/10.1167/iovs.03-1366 >	1, 2, 4-6 25, 26
X Y Y	WO 9412104 A1 (UNIV ALICANTE et al.) 09/06/1994, Descripción, figura 1.	7-10, 13-20 21-24 25, 26
Y	WO 2019243646 A1 (BRILL ENGINES S L) 26/12/2019, párrafos [0047-0091]; figuras 1, 2.	21-24
A	US 5230347 A (WEINSTEIN CURT et al.) 27/07/1993, Descripción; figuras 6-9.	7-20
A	US 2003088169 A1 (PERCIVAL CHRISTOPHER J. et al.) 08/05/2003, Todo el documento.	21-24
A	US 2014357971 A1 (EILAT ERAN et al.) 04/12/2014, Todo el documento.	25, 26

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
10.09.2020

Examinador
M. Cañadas Castro

Página
1/2

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61B

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI